

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 945 102 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.09.1999 Patentblatt 1999/39

(51) Int. Cl.⁶: A61B 5/14

(21) Anmeldenummer: 99102671.7

(22) Anmeldetag: 12.02.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 13.03.1998 DE 19811017

(71) Anmelder:
Dade Behring Marburg GmbH
35001 Marburg (DE)

(72) Erfinder: Kraus, Michael Dr.
35041 Marburg (DE)

(54) **Neues Verfahren zur Bestimmung von Plasmaproteinen und Faktoren der Hämostase sowie ein neues, implantierbares Messgerät**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von analytischen Parametern, die im wesentlichen besteht aus einer Mehrzahl von identischen und/oder unterschiedlichen Meßeinheiten zur Bestimmung eines analytischen Parameters in den ein Signal erzeugt wird, das in einem

bestimmten Verhältnis zu der zu bestimmenden Größe steht und das durch geeignete Maßnahmen auf einen außerhalb des Körpers befindlichen Empfänger übertragen wird.

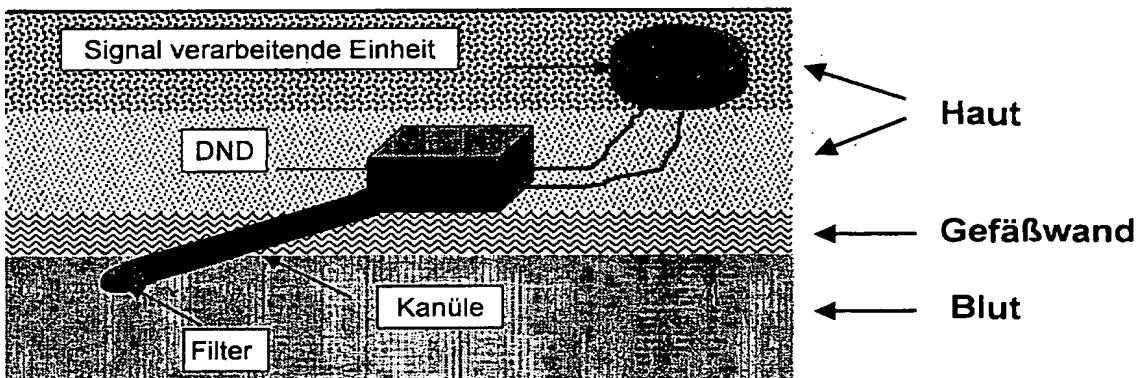


Fig. 1 Kurzbeschreibung des Gerätes zur in vivo Diagnostic

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von analytischen Parametern, die im wesentlichen besteht aus einer Mehrzahl von identischen und/oder unterschiedlichen Meßeinheiten zur Bestimmung eines analytischen Parameters in denen ein Signal erzeugt wird, das in einem bestimmten Verhältnis zu der zu bestimmenden Größe steht und das durch geeignete Maßnahmen auf einen außerhalb des Körpers befindlichen Empfänger übertragen wird.

[0002] Implantierbare diagnostische Vorrichtungen wurden bereits beschrieben, z. B. als Bestandteile von implantierbaren Insulinpumpen. Im wesentlichen bestehen solche Vorrichtungen aus einer implantierbaren Meßkammer, in der ein Biosensor ein analytabhängiges Signal erzeugt, welches seinerseit zur Steuerung der Insulinpumpe dient. Diese Vorrichtungen müssen periodisch ausgetausch werden, wenn der Insulinvorrat erschöpft ist. Da dieser Austausch relativ häufig stattfindet, ist das Austauschintervall häufig kürzer als die Standzeit der Biosensoren.

[0003] Nachteilig bei den bisherigen Verfahren und wahrscheinlich auch ein Grund, warum die bisher Verfahren zur Glukosebestimmung in Zusammenhang mit Insulinpumpen nicht auf weitere Parameter übertragen worden sind, ist das Problem, das entstehen würden, wenn die Biosensoren über einen längeren Zeitraum mit Blut in Kontakt sind und dann ihre Funktion durch Ablagerungen, wie z. B. Fett- oder Proteinhaltige Ablagerungen (Gerinnsel) beeinträchtigt oder gar unmöglich gemacht wird.

[0004] Insbesondere Verfahren zur Bestimmung von Gerinnungsparametern, die naturgemäß oft mit einer Gerinnsel-Bildung einhergehen, werden als nicht aussichtsreich betrachtet.

[0005] Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand darin, eine diagnostische Vorrichtung zu schaffen, die es ermöglicht, die Intervalle zwischen den Austauschen der Vorrichtungen wesentlich zu verlängern.

[0006] Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfundungsgemäße Vorrichtung sowohl als Einzelmeßkammer, als auch in einer mehrere Meßkammer enthaltende Vorrichtung vorteilhafterweise zur Bestimmung von Gerinnungsparametern eingesetzt werden kann.

[0007] Die erfundungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus einer oder mehreren Meßkammern, die ihrerseits im wesentlichen aus drei Teilen besteht und zwar der eigentlichen Meßkammer, einer daraus hervorragenden Kanüle, die ihrerseits in ein Gefäß ragt, in dessen Flüssigkeitsvolumen der analytische Parameter nachgewiesen werden soll. Ferner gehört zu jeder Meßkammer - oder auch zu allen Meßkammern gemeinsam - eine Signalübertragungseinheit. Das gefäßseitige Ende der Kanüle kann vorteilhafterweise durch einen

Filter abgeschlossen werden, der den Durchtritt der Analyten erlaubt aber Zellen zurückhält. Die Kanülen sind ferner mit einer Verschlußklappe versehen, die durch Einwirkung eines extrakorporalen Signals betätigt werden kann.

[0008] Die diagnostische Vorrichtung ist vorteilhafterweise zusätzlich mit einer Vorrichtung zur Speicherung der Meßsignale versehen, die dann bei Bedarf abgerufen werden können.

[0009] Eine bevorzugte Ausführungsform der Meßkammer ist in der Abbildung 2 dargestellt.

[0010] Vorteilhafterweise wird eine Mehrzahl dieser Meßkammern zu einer diagnostischen Vorrichtung zusammengefaßt, wobei die Anzahl der Einzelleßkammern bevorzugterweise 20 bis 50 beträgt. Die Zahl als solche ist unkritisch, geht man von einer Bestimmung pro Woche aus, so erscheint eine Anzahl von 50 ± 10 besonders vorteilhaft, da in diesem Fall ein Austausch pro Jahr ausreichend ist.

[0011] Das erfundungsgemäße Verfahren und Gerät kann sowohl für Durchflußmessungen als auch für Einzelbestimmungen ausgerüstet werden. Durch die Möglichkeit der kontaktlosen Signalübertragung kann es vorteilhafterweise sowohl bei stationären als auch ambulanten Patienten ohne eine zusätzliche Einschränkung der Beweglichkeit der Patienten eingesetzt werden. Die Arten der Signalübertragung sind dem Fachmann an sich bekannt. Der Aufbau einer Ausführungsform des Gerätes ist in Fig. 1 dargestellt. Der Aufbau einer speziellen Meßkammer ist in Fig. 2 A dargestellt. Die Herstellung ausreichend kleiner Meßkammern ist mit den dem Fachmann an sich bekannten Verfahren möglich.

[0012] Von besonderer Bedeutung ist der Verschluß der Meßkammern. Hier können vorteilhafterweise magnetisch betätigbare Verschlußklappen, die 2 feste Zustände einnehmen können (flip-flops) eingesetzt werden. In Fig. 2 B ist eine Anordnung von mehreren Meßkammern dargestellt. Die Lichtzufuhr zu den einzelnen Meßkammern kann dabei z.B. entweder über entsprechend kleine, für jede Meßkammer separat angeordnete Lichtquellen, z.B. Leuchtdioden, oder über entsprechende Lichtleiter erfolgen.

[0013] Vorteilhafterweise enthält jede Meßkammer das oder die für die Reaktion notwendige Reagenz(ien), z.B. Thromboplastin für eine PT(Thromboplastin-Zeit, "prothrombin time") Bestimmung. Mit den üblichen in der Gerinnung angewandten Bestimmungsverfahren ist die erforderliche Technologie schwierig zu verwirklichen. Vorteilhafterweise wird eine neue Technologie angewendet, die im folgenden beschrieben wird.

[0014] So können z. B. Singlett-Sauerstoff emittierende Partikel (SSEP), die z. B. in EP 0 515 194 beschrieben werden, verwendet werden. Diese SSEPs werden in der Meßkammer auf eine leitfähige Oberfläche zum Beispiel aus Kohlenstoff aufgebracht zusammen mit den analytischen Reagenzien. In die Meßkammer ragt eine Lichtquelle, die ein Licht

anstrahlt, das geeignet ist, die SSEPs anzuregen. Wenn eine Gerinnung erfolgt, wird die Beweglichkeit der SSEPs verändert, in der Regel eingeschränkt, dadurch häufen sich SSEPs an der leitfähigen Oberfläche an und es entsteht ein meßbarer Stromfluß (siehe auch Fig. 3).

[0015] Ein analoges Verfahren kann man für immuno-
logische Bestimmungen anwenden, wobei ein spezifi-
scher Bindungspartner auf der leitfähigen Oberfläche
immobilisiert ist und durch den Analyten SSEPs, die
ebenfalls mit einem, für den Analyten spezifischen Bin-
dungspartner beschichtet sind, in der Nähe der leitfähig-
en Oberfläche gebunden werden, was wiederum zu
einer meßbaren Veränderung des Stromflusses führt.

[0016] Eine vorteilhafte Ausführungsform kann wie
folgt ausgeführt sein:

[0017] Ein Gerät, bestehend aus den Elementen einer
Meßeinheit, einer Signal verarbeitenden Einheit sowie
einer Kanüle wird unter der Haut eingepflanzt, so daß
die Kanüle in ein Gefäß ragt. Die Einheiten sind mittels
Microtechnologie, wie sie beispielsweise bei der Her-
stellung integrierter Schaltkreise (Chip-Technologie)
verwendet werden hergestellt und dadurch so klein,
daß sie mit bekannten endoskopischen Techniken
implantiert werden können. Zur Messung wird ein exter-
ner Receiver aufgelegt und der Strom zur Messung kon-
duktiv übertragen. Gleichzeitig werden die Meßsignale
bzw. Ergebnisse auf den Receiver übertragen und kön-
nen dort abgefragt werden.

[0018] Die Meßeinheit besteht aus diskreten Meß-
kammern, die durch Ventile einzeln verschlossen wer-
den können und nur einmalig verwendet werden
können, sowie einer Pumpvorrichtung in Verbindung zur
Kanüle, sowie ggf. zu einem Vorratsbehälter mit physio-
logischer NaCl zum Spülen der Kanüle. Weiterhin
enthält die Meßeinheit einen Lichtgenerator, etwa einen
Mikrolaser, sowie Stromleitungen zur Ableitung und
Verarbeitung des Meßsignals. Die Meßkammer enthält
eine miniaturisierte Diode, die über einen Lichtleiter mit
dem zentralen Lichtgenerator verbunden ist. In der
Meßkammer befinden sich die zum Nachweis des Plas-
maproteins bzw. zur Gerinnungsanalytik notwendige
Reagenzien. Die Verfahren zur Herstellung der diskre-
ten Bauelemente, wie z. B. Ventile oder Pumpen sind
dem Fachmann an sich bekannt.

[0019] Der Nachweis der Reaktion erfolgt über eine
neuartige Kombination von Sensitizer-Beads aus der
LOCI-Technologie mit einer amperometrisch sensitiven
Leiterplatine. Durch Anregung mit Licht werden Sauer-
stoff-Radikale erzeugt, die auf der Leiterplatine ein
meßbares Signal erzeugen. Bei einer Gerinnungsbildung
entstehen diese aufgrund der Immobilisierung bevor-
zugt in Nähe der Leiterplatine. Die freie Lösung kann
durch Rührer in Bewegung gehalten werden. Bei
immunchemischen Reaktionen sind entsprechende
Bindungspartner auf der Oberfläche immobilisiert.
Durch die Bindung der Sensitizer-Beads an den nach-
zuweisenden Analyten, der an den Bindungspartner der

5 Oberfläche gebunden wird, werden die Sensitizer-
Beads in die Nähe der Leiterplatine gebracht, so daß
mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Übertragung von
Ladung (Sauerstoff-Radikale) erfolgt. Das Meßsignal ist
somit der Analyt-Konzentration proportional.

10 Alternativ können auch gängige Reagenzien des LOCI-
Systems, bestehend aus Sensitizer- und Akzeptor
Beads verwendet werden. In der Meßkammer befindet
sich dann ein Lichtempfänger anstelle der Leiterplati-
nen.

[0020] Die Signal verarbeitende Einheit enthält einen
Rechenprozessor sowie einen Transducer zur Übertra-
gung der Ergebnisse, sowie weitere elektrische Einhei-
ten zum Energieempfang.

[0021] Die Kanüle kann Filter enthalten, die den Aus-
schluß von zellulären Bestandteilen des Blutes gewähr-
leisten, so daß Plasma zur Analyse verwendet wird.
Durch rückwärtiges Spülen mit physiologischer Koch-
salzlösung können nach Messung Zugangskanäle,
Kanüle und Filter gesäubert werden.

Patentansprüche

1. Diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von
25 analytischen Parametern, die im wesentlichen
besteht aus:
 - a) einer Mehrzahl von identischen und/oder
30 unterschiedlichen Meßeinheit/en (Sensor/en)
zur einmaligen oder kontinuierlichen Bestim-
mungen eines analytischen Parameters,
wobei jede der Meßeinheiten in der Lage ist,
ein Signal zu erzeugen, das in einem bestim-
mten Verhältnis zu der zu bestimmenden
Größe/Parameter steht,
 - i) einer Signalübertragungseinheit, die das
Signal umsetzt und weiterleitet, und
 - ii) einer Probenzuführung zur Meßeinheit,
dergestalt, daß die Meßeinheit in der
Nähe, aber außerhalb eines Blutgefäßes
implantiert wird und die Probenzuführung
in das betreffende Blutgefäß hineinreicht.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß sie ein Außenmaß von 400 µl nicht
überschreitet, bevorzugterweise 1500 µl, beson-
ders bevorzugterweise 500 µl, ganz besonders
bevorzugterweise 300 µl.
3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 2,
dadurch gekennzeichnet, daß in der Meßeinheit
der Gerinnungsvorgang ausgelöst wird und der
Verlauf der Gerinnung durch Verfolgung eines
55 geeigneten Parameters bestimmt wird.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung aus einer Mehrzahl von Meßeinheiten besteht, die zur Bestimmung desselben Parameters geeignet sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung aus einer Mehrzahl von Meßeinheiten besteht, die zur Bestimmung unterschiedlicher Parameter geeignet sind.

10

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Meßeinheit nur einmal verwendet wird.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Meßeinheit solange verwendet wird, solange ihre Funktionsfähigkeit gewährleistet ist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Signalerzeugung und/oder Übertragung notwendige Energie durch eine mitimplantierte Batterie, bevorzugterweise einer "offenen" Batterie erzeugt wird.

25

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Signalerzeugung und/oder Übertragung notwendige Energie durch einen externen Transducer zugeführt wird.

30

10. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Signal dadurch erzeugt wird, daß die zubestimmenden Parameter mit Sensitizer-Beads derart reagieren, daß die Sensitizer-Beads parameterabhängig Singlet-Sauerstoff abgeben, der von geeigneten Elektroden gemessen und in ein übertragbares Signal umgesetzt wird.

35

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensitizer-Beads LOCI -beads sind.

40

12. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Bestimmung eines analytischen Parameters.

45

13. Verwendung nach Anspruch 12) wobei der analytische Parameter ein Gerinnungsparameter ist.

50

55

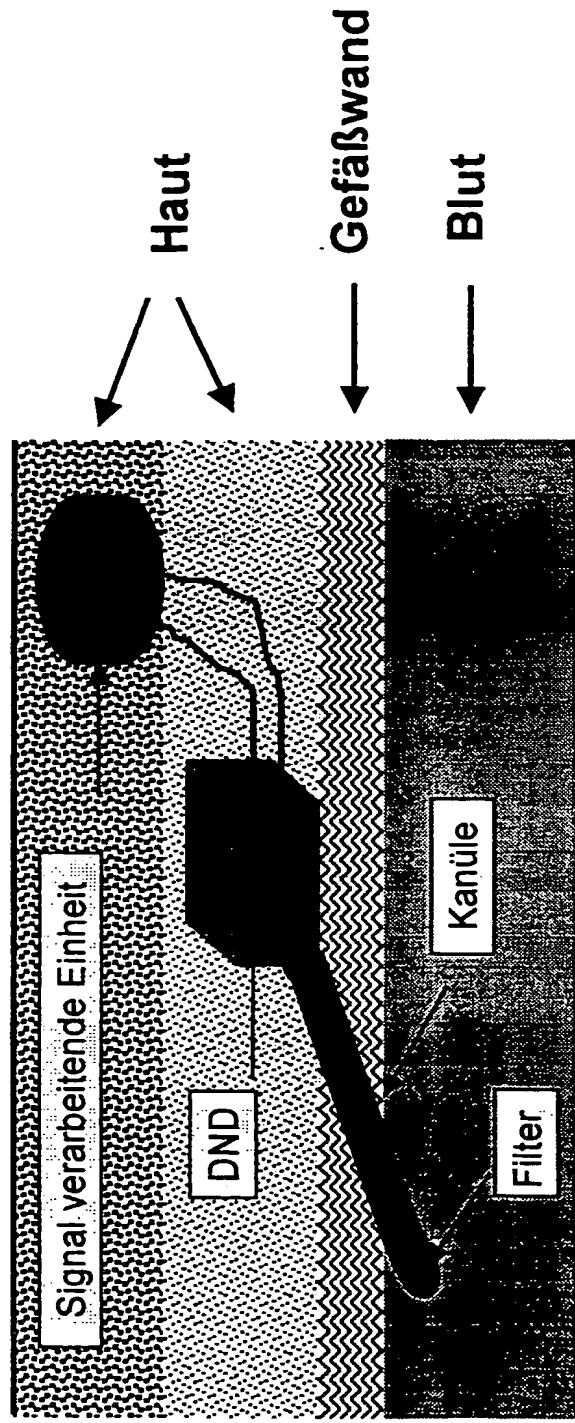


Fig. 1 Kurzbeschreibung des Gerätes zur in vivo Diagnostic

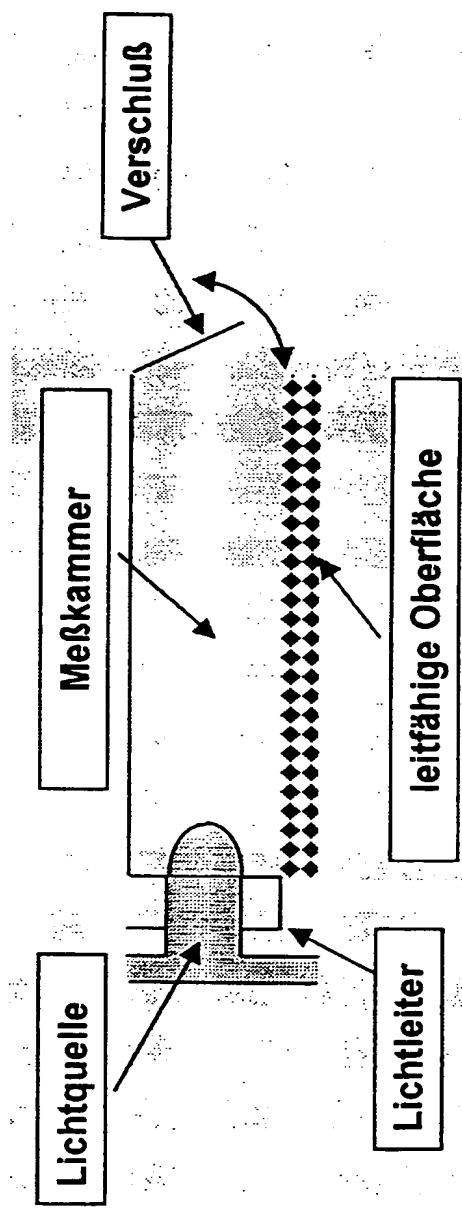


Fig. 2A Querschnitt durch eine Meßkammer

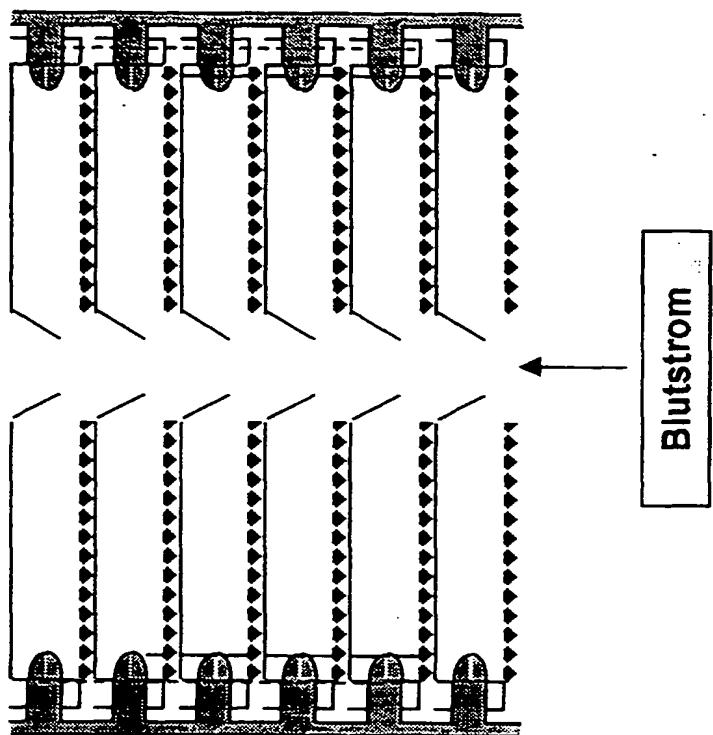


Fig. 2B Querschnitt durch das Meßgerät

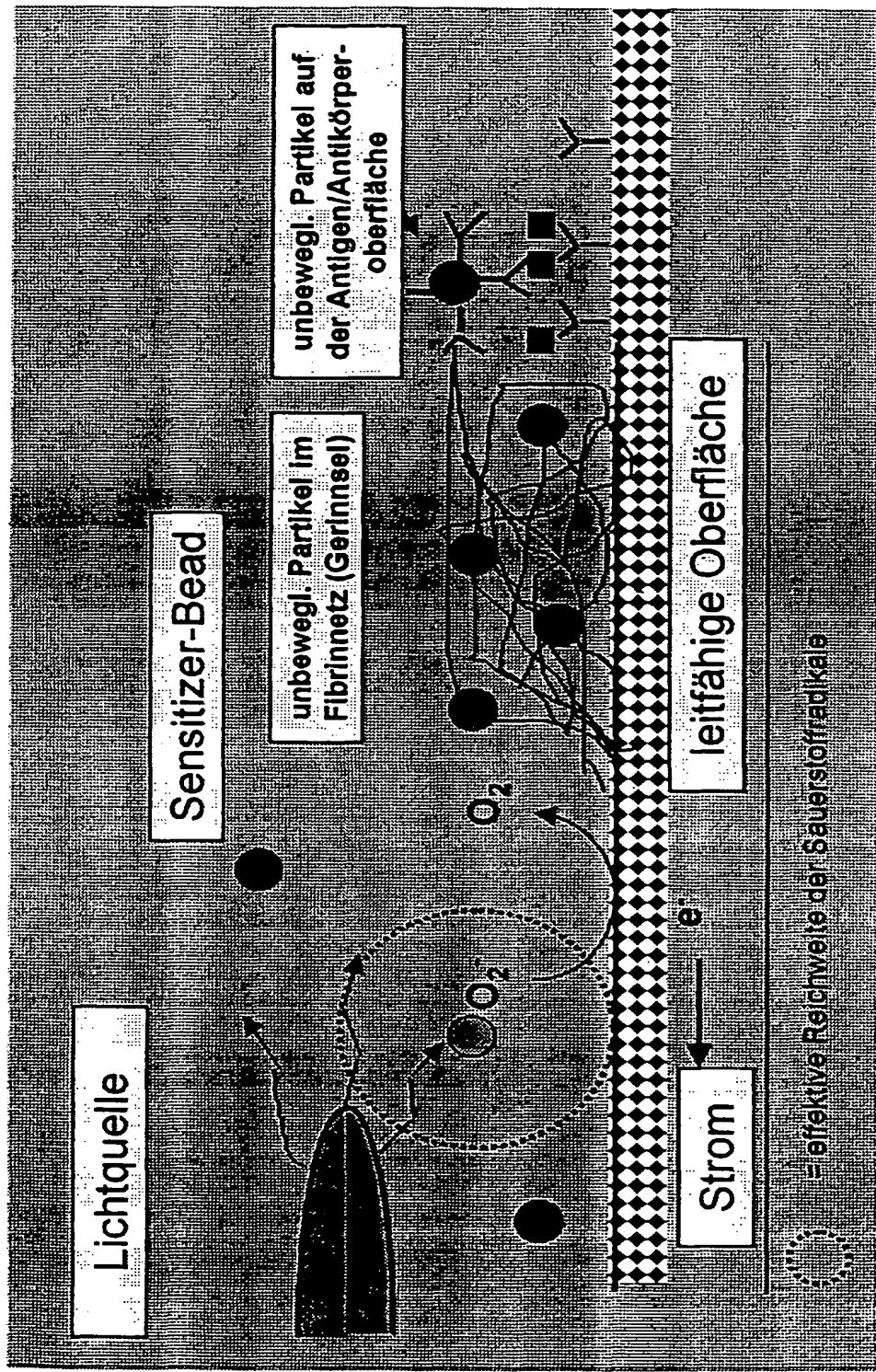


Fig. 3 Darstellung der neuen Sensor-Technologie
(Querschnitt der Meßkammer)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 945 102 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
03.05.2000 Patentblatt 2000/18

(51) Int. Cl.⁷: A61B 5/14

(43) Veröffentlichungstag A2:
29.09.1999 Patentblatt 1999/39

(21) Anmeldenummer: 99102671.7

(22) Anmelddatag: 12.02.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 13.03.1998 DE 19811017

(71) Anmelder:
Dade Behring Marburg GmbH
35001 Marburg (DE)

(72) Erfinder: Kraus, Michael Dr.
35041 Marburg (DE)

(54) **Neues Verfahren zur Bestimmung von Plasmaproteinen und Faktoren der Hämostase sowie ein neues, implantierbares Messgerät**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von analytischen Parametern, die im wesentlichen besteht aus einer Mehrzahl von identischen und/oder unterschiedlichen Meßeinheiten zur Bestimmung eines analytischen Parameters in den ein Signal erzeugt wird, das in einem

bestimmten Verhältnis zu der zu bestimmenden Größe steht und das durch geeignete Maßnahmen auf einen außerhalb des Körpers befindlichen Empfänger übertragen wird.

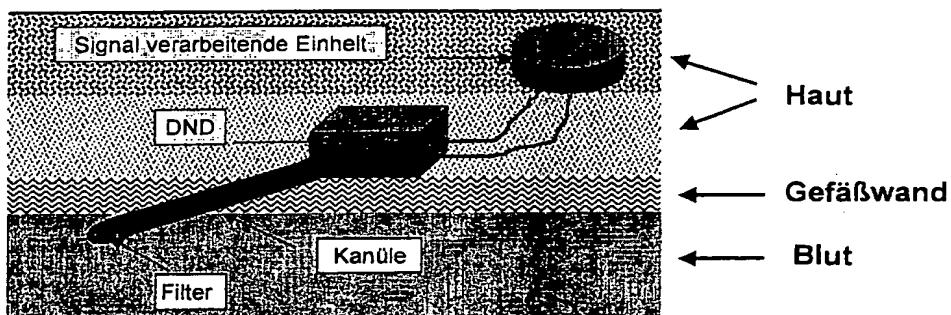


Fig. 1 Kurzbeschreibung des Gerätes zur in vivo Diagnostic

EP 0 945 102 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 10 2671

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y	US 5 711 861 A (WILGUS ERIC S ET AL) 27. Januar 1998 (1998-01-27) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 *	1	A61B5/14
A	---	4	
Y	DE 39 33 373 A (HOELL THOMAS) 18. April 1991 (1991-04-18) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 *	1	
A,P	US 5 833 603 A (KNAPP TERRY R ET AL) 10. November 1998 (1998-11-10) * Zusammenfassung *	1	

			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
			A61B
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
WIEN	14. Dezember 1999	Zawodsky	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet			
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie			
A : technologischer Hintergrund			
O : nichtchriftliche Offenbarung			
P : Zwischenliteratur			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 10 2671

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

14-12-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5711861 A	27-01-1998	AU	1022697 A	11-06-1997
		CA	2237102 A	29-05-1997
		EP	0877931 A	18-11-1998
		WO	9719344 A	29-05-1997
DE 3933373 A	18-04-1991	KEINE		
US 5833603 A	10-11-1998	AU	2401597 A	01-10-1997
		BR	9707974 A	27-07-1999
		CA	2248965 A	18-09-1997
		EP	0888079 A	07-01-1999
		WO	9733513 A	18-09-1997